

HPV ΛΟΙΜΩΞΗ

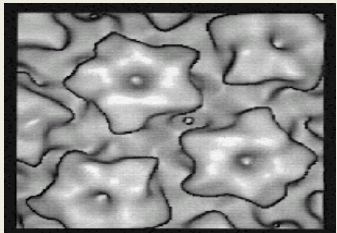
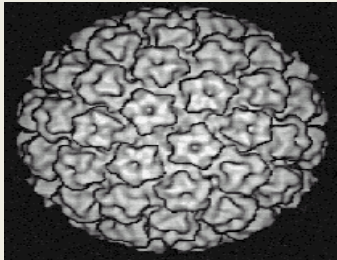
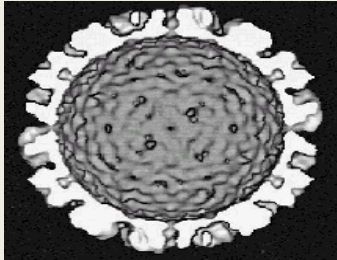
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΕΣ ΚΑΙ
ΑΛΛΕΣ ΑΝΤΙΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Έλντα-Ελευθερία Χρυσόχου

Ρευματολόγος

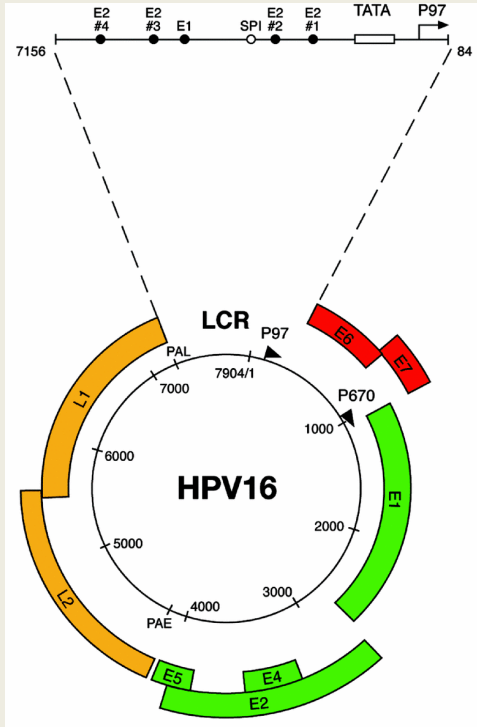
Επ.Συν. ΓΝΝΘΑ Η Σωτηρία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ



- ✓ Οικογένεια των ανθρώπινων θηλωμάτων (PAPILLOMAVIRIDAE)
- ✓ > 100 διαφορετικοί τύποι
- ✓ Ιός διπλής έλικας DNA (7000–8000 ζεύγη βάσεων)

ΙΟΣ HPV



Το γονιδίωμα του HPV αποτελείται από:

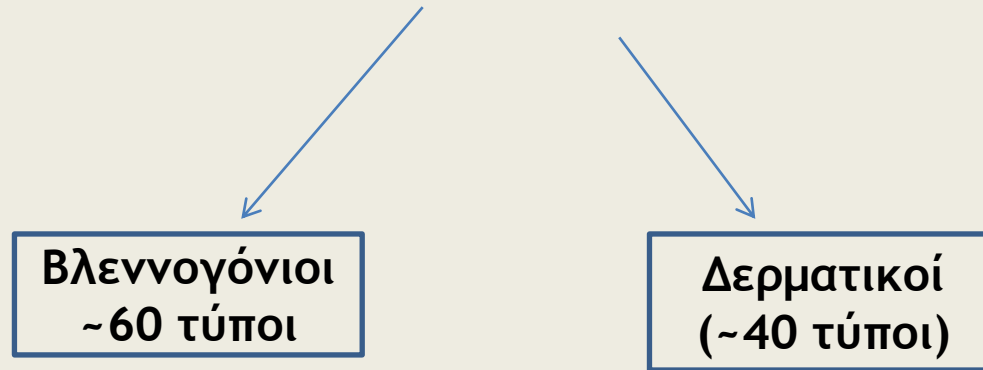
- **Πρώιμη περιοχή:** 6 πρωτεΐνες - E6 και E7 (κόκκινο), είναι ογκοπρωτεΐνες εξαλλαγής του ιού
- **Ώσιμη περιοχή:** 2 γονίδια που κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες του καψιδίου— L1 και L2 (κίτρινο); L1 ORF – χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση νέων τύπων του ιού (η **L1 πρωτεΐνη χρησιμοποιείται στην παρασκευή του εμβολίου**).
- **Μη κωδική ρυθμιστική περιοχή:** ρυθμίζει τη μεταγραφή και την έναρξη αντιγραφής του DNA

The genetic map of HPBV16 genome
(Doorbar J. Clinical Science, 2006)

Electron micrograph of HPV16 L1 VLPs
(J.Schiller, 2000)



ΤΥΠΟΙ ΗΡV



“high-risk”

“low-risk”

Πελματικά, δερματικά
κονδυλώματα

low/high grade
τραχηλικές βλάβες
πρωκτογεννητικούς
Ca

low grade τραχηλικές βλάβες
γεννητικά κονδυλώματα
υποτροπιάζοντα αναπνευστικά
θηλώματα (RRP)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΥΠΩΝ HPV

Με βάση την ικανότητά τους να προκαλούν ογκογόνο μετασχηματισμό διακρίνονται σε τύπους HPV “χαμηλού κινδύνου” και “υψηλού κινδύνου”.

Υψηλού κινδύνου (HR)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82
Χαμηλού κινδύνου (LR)	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

- Οι τύποι HPV16 and 18, ευθύνονται για περισσότερο από 70% των περιπτώσεων καρκίνου τραχήλου της μήτρας, με τον τύπο 16 να εμφανίζει τη μεγαλύτερη ικανότητα ογκογόνου μετασχηματισμού.
- Οι τύποι χαμηλού κινδύνου, όπως ο HPV6 και ο HPV11, συνδέονται με την εμφάνιση οξυτενών κονδυλωμάτων και χαμηλού βαθμού πλακώδους ενδοεπιθηλιακής βλάβης (LSIL).

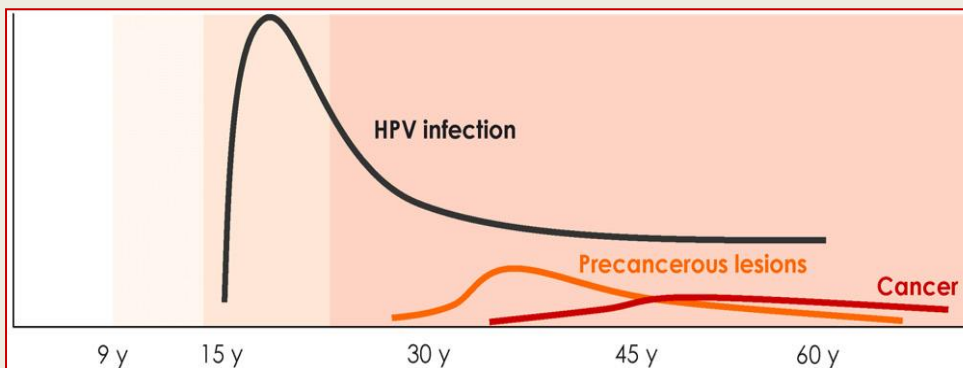
ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ HPV

- μέσω γενετήσιας επαφής
- μέσω επαφής των γεννητικών οργάνων με μολυσμένο άτομο-χωρίς γενετήσια επαφή
- σπανίως-από τη μητέρα στο παιδί
- μόλυνση με τον ιό HPV μπορεί να γίνει ακόμη και εάν ο μολυσμένος σύντροφος δεν εμφανίζει συμπτώματα.

➤ Μόλυνση με τον ιό HPV δεν συνεπάγεται καρκίνο τραχήλου μήτρας

➤ Η πλειοψηφία των μολύνσεων HPV αυτοιώνται ή εξαφανίζονται μετά από κατάλληλη θεραπεία

◀ Schiffman & Castle, 2005



HPV Related Cervical Disease by Age

Η μεγάλη πλειοψηφία των σεξουαλικά ενεργών ατόμων θα εκτεθεί στον ιό



ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΤΟΝ ΙΟ HPV

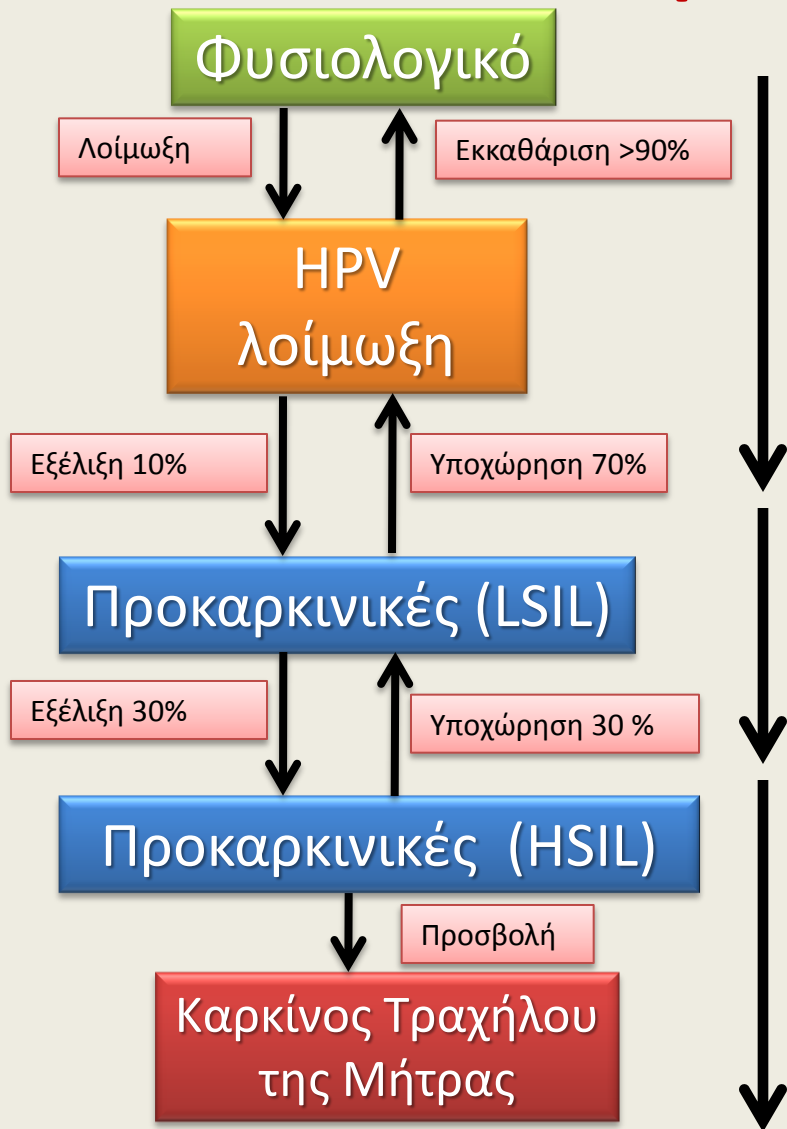
Πρόσκαιρη λοίμωξη- ασυμπτωματική, υποκλινική

- δεν εμφανίζονται συμπτώματα σε άτομα με δυνατό ανοσοποιητικό σύστημα
- περίοδος επώασης– ασαφής: πιθανότατα εβδομάδες έως μήνες για τα κονδυλώματα, αρκετοί μήνες έως χρόνια για τις τραχηλικές κυτταρολογικές ανωμαλίες

Εμμένουσα λοίμωξη-

δεν αντιμετωπίζεται από το ανοσοποιητικό
ανιχνεύσιμη με HPV DNA

Φυσική πορεία HPV λοίμωξης



Παροδική λοίμωξη

Σε 1 έτος

Εμμένουσα λοίμωξη

Αν και η εμμένουσα λοίμωξη με τους υψηλού κινδύνου τύπους HPV είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη καρκίνου τραχήλου της μήτρας, εν τούτοις δεν επαρκεί (η πλειοψηφία των γυναικών που φέρουν αυτούς τους τύπους ιών δεν εμφανίζει τη νόσο).

Έως 5 έτη

>10 έτη

LSIL - Χαμηλού βαθμού ενδοθηλιακές αλλοιώσεις τραχήλου τη μήτρας
HSIL – Υψηλού βαθμού ενδοθηλιακές αλλοιώσεις τραχήλου της μήτρας

Λοίμωξη με
ογκογόνο
στέλεχος HPV

Εξέλιξη 10-20 έτη

Εμμένουσα λοίμωξη με ογκογόνο στέλεχος HPV



Φυσιολογικός
τράχηλος



CIN I



CIN II



CIN III



Διηθητικός
καρκίνος του
τραχήλου της
μήτρας

CIN I 57%

CIN II 43%

CIN III 32%

Κατά προσέγγιση πιθανότητα υποστροφής²

CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia

Ανοσολογική
απάντηση HPV
λοίμωξης

επίκτητη

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ

- Τ λεμφοκύτταρα
- TH1 κύτταρα
- IL-2, 12
- IFN γ
- Ενεργοποίηση CTL

- Ενεργοποίηση Β κυττάρων
- Καταστροφή μολυσμένων κυττάρων

Ανοσολογική
απάντηση HPV
λοίμωξης



επίκτητη

ΧΥΜΙΚΗ

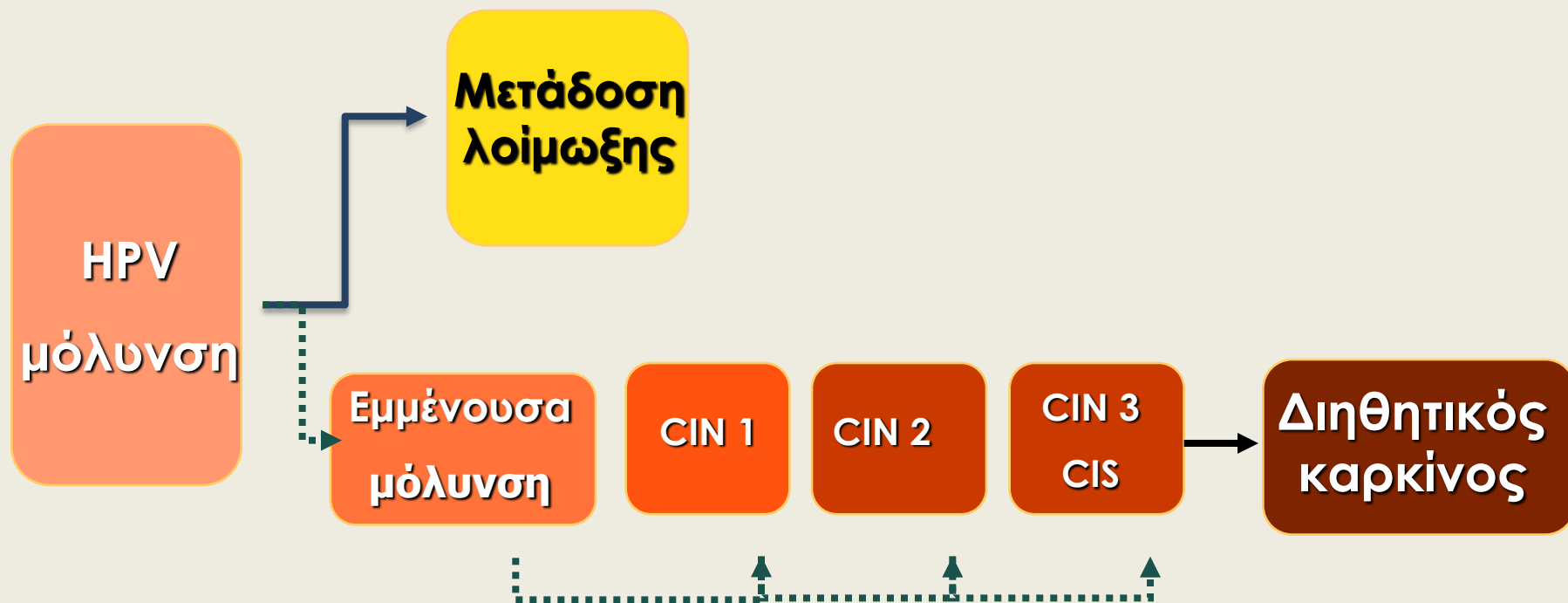


- Β κύτταρα
- Ab
- T_{H2} κύτταρα
- IL-4, 5, 13

Παραγωγή
B κύτταρα μνήμης



Προστασία από
μελλοντική
μόλυνση



- τύποι και παραλλαγές HPV

- Παράγοντες ξενιστή:

 - Γενετικοί παράγοντες

 - Ανοσολογικοί παράγοντες

- Ορμονικοί παράγοντες

 - Μακρά χρήση αντισυλληπτικών
πολυτοκία

- κάπνισμα

- HSV-2

ΠΡΟΛΗΨΗ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

S van Assen,¹ N Agmon-Levin,² O Elkayam,^{3,4} R Cervera,⁵ M F Doran,⁶ M Dougados,⁷ P Emery,^{8,9} P Geborek,¹⁰ J P A Ioannidis,^{11–14} D R W Jayne,¹⁵ C G M Kallenberg,¹⁶ U Müller-Ladner,¹⁷ Y Shoenfeld,^{2,4} L Stojanovich,¹⁸ G Valesini,¹⁹ N M Wulffraat,²⁰ M Bijl¹²

expert opinion and require further investigation.²⁹ It seems prudent to administer herpes zoster vaccine only to patients with AIIRD who are seropositive for varicella zoster antibodies in order to prevent primary varicella infection with the vaccine strain.

(9) Human papillomavirus vaccination should be considered in selected patients with AIIRD (grade of evidence III; strength of recommendation C–D; Delphi vote 8.44)

It has been shown that human papillomavirus (HPV) infection occurs more often in patients with SLE, also with the high-risk (oncogenic) subtypes of the virus.^{103–105} A lower percentage of

Ann Rheum Dis 2011;**70**:414–422.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΗΡV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

- Η ΗΡV λοίμωξη φαίνεται να εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με ΣΕΛ και ιδίως με high-risk τύπους του ιού
- Μικρότερο ποσοστό ασθενών (38%) αντιμετωπίζει τη λοίμωξη με αποτέλεσμα υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης Ca τραχήλου μήτρας
- Ο εμβολιασμός συστήνεται σε γυναίκες με ΣΕΛ μέχρι τα 25 έτη
- Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου δεν έχει μελετηθεί καλά
- Το τετραδύναμο εμβόλιο έχει συσχετιστεί με θρομβοεμβολικά επεισόδια, σε άτομα όμως που είχαν και άλλους παράγοντες κινδύνου

HPV ΛΟΙΜΩΞΗ -ΣΕΛ

- Οι αιτίες που οδηγούν σε αυξημένη συχνότητα της HPV λοίμωξης σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι ξεκάθαρες
 1. Η παραγωγή ποικίλων αντισωμάτων κατά ιστών και οργάνων
 2. Ανοσολογικές διαταραχές
 3. Γενετικοί και φυλετικοί παράγοντες
 4. Εκτεταμένη βλάβη οργάνων
 5. Συμπεριφορικά πρότυπα

HPV ΛΟΙΜΩΞΗ -ΣΕΛ

ΣΕΛ ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για λοίμωξη

- . *Arthritis Rheum 2004 ; 50 : 3619 – 25 . 104. Nath R, Mant C, Luxton J, et al. Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection*

85 ασθενείς (35-50 έτη)

- Οι ασθενείς με ΣΕΛ είχαν περισσότερα παθολογικά τραχηλικά επιχρίσματα σε σχέση με τους υγιείς
- Η συσχετιζόμενη με τον ΣΕΛ ανοσοκαταστολή αυξάνει τον κίνδυνο για λοίμωξη από τους high risk τύπους του ιού (HPV16)
- Η χρήση ανοσοκατασταλτικών θεραπειών (κορτικοειδή, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη Α, υδροξυχλωροκίνη) δε συσχετίστηκε με την παρουσία παθολογικών τραχηλικών επιχρισμάτων

HPV ΛΟΙΜΩΞΗ -ΣΕΛ

- *Ann Rheum Dis 2009 ; 68 (Suppl 3): 128*

Natural history of cervical human papillomavirus infection among women with systemic lupus erythematosus

144 ασθενείς

Υψηλή συχνότητα εμμένουσας λοίμωξης

Συχνότερα προσβολή από high risk τύπους του ιού και πολλαπλές λοιμώξεις

Συσχέτιση κυκλοφωσφαμίδης και λεφλουνομίδης με την εμφάνιση παροδικής λοίμωξης

HPV ΛΟΙΜΩΞΗ -ΣΕΛ

Arthritis Rheum 2007 ; 57 : 619 – 25 . 105. Lee Y, Choe J, Kim J, et al.

High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients

30 ασθενείς με λοίμωξη από HPV 16

- Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΕΛ ανέπτυξαν ενδοεπιθηλιακές βλάβες μέσα σε 3 χρόνια από τη διάγνωση του ΣΕΛ
- Ασθενείς με φυσιολογικά τραχηλικά επιχρίσματα ήταν πιθανότερο να λάμβαναν υδροξυχλωροκίνη
- Βρέθηκε μία ήπια αύξηση της επίπτωσης που σχετίστηκε με τη λήψη κυκλοφωσφαμίδης και αζαθειοπρίνης

ΠΡΟΛΗΨΗ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis

Lara Wine-Lee, MD, PhD,^a Sara C. Keller, MD, MPH,^b Marissa B. Wilck, MBChB,^b Stephen J. Gluckman, MD,^b
and Abby S. Van Voorhees, MD^a
Philadelphia, Pennsylvania

Vaccine	Before therapy	On therapy
Influenza	Vaccinate with either TIV or LAIV if available	Yearly immunization with inactivated vaccine
Chicken pox	Serologic testing before initiation of therapy; if negative, offer vaccination	Contraindicated [†]
Zoster	1 Dose for adults age ≥ 50 y	Contraindicated, but efficacy and tolerability have recently been demonstrated in retrospective study ^{*†}
<u>HPV</u>	Recommended for unvaccinated males and females up to age 26 y	Same
Hepatitis A	Assessment of risk factors; vaccination if high risk including diabetes, liver disease, injecting drug users, homosexual men, and employees or residents in institutional settings	Same; consider postvaccination serologic testing
Hepatitis B	Serologic testing and assessment of risk factors; those without evidence of disease or immunity and risk factors should be offered vaccination before therapy	Use high-dose vaccine; consider postvaccination serologic testing
Pneumococcal	Vaccination with PPSV23 recommended before initiation	Vaccination with PCV13 followed by PPSV23 if not given prior

ΠΡΟΛΗΨΗ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

[Rev Bras Reumatol.](#) 2013 Feb;53(1):4-23

2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis.

[Brenol CV](#) et al

The HPV vaccine should be considered for adolescent and young females with RA

HPV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ SID

Ann Rheum Dis. 2015 Jul;74(7):1360-7

Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study.

Kim SC, et al: Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA Division of Rheumatology, **Citation**

133,333 γυναίκες με ΡΑ, ΣΕΛ, ψωρίαση, ΙΦΝΕ- 533,332 υγιείς

2001-2012, με διάρκεια παρακολούθησης 2, 5 έτη κατά μέσο όρο

Ο κίνδυνος για υψηλού βαθμού δυσπλασία και Ca , ήταν 1,5 φορές μεγαλύτερος σε ΡΑ, ΣΕΛ σε σχέση με τους υγιείς

Ο κίνδυνος ήταν ελαφρά αυξημένος σε ΙΦΝΕ με ανοσοκατασταλτική αγωγή ή στεροειδή

ΠΡΟΛΗΨΗ HPV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΕ SID

Expert Rev Vaccines. 2014 August ; 13(8): 931–934

Should we target patients with autoimmune diseases for HPV vaccine uptake?

Candace H. et al. Brigham and Women's Hospital, Division of Rheumatology, Immunology and Allergy; Harvard School of Public Health, Boston, MA

- **HPV Vaccine Safety and Efficacy in Patients in Autoimmune Diseases (JIA, SLE, IBD)**
- **HPV Vaccine Uptake in Children and Adolescents with Autoimmune Diseases (JIA)**
- **Barriers to HPV Vaccine Uptake in Autoimmune Disease Patients**
- **Recommendations and Future Directions**

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- Κορτικοειδή
- Υδροξυχλωροκίνη
- Μεθοτρεξάτη
- Λεφλουνομίδα
- Κυκλοφωσφαμίδα
- Κυκλοσπορίνη
- Αζαθειοπρίνη
- MMF

Βιολογικές Θεραπείες

AZA

[Aliment Pharmacol Ther.](#) 2009 May 15;29(10):1106-13. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03973.x. Epub 2009 Feb 15

Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine.

[Seksik P](#)¹, [Cosnes J](#), [Sokol H](#), [Nion-Larmurier I](#), [Gendre JP](#), [Beaugerie L](#). ¹Département de Gastroentérologie & Nutrition, Hôpital Saint-Antoine, Université Pierre et Marie Curie Paris VI, AP-HP, Paris, France.
philippe.seksik@sat.aphp.fr

Μελέτη με 230 ασθενείς (prospective cohort)
Διάρκεια παρακολούθησης 207 ασθενείς-έτη
Αυξημένη επίπτωση οξυτενών κονδυλωμάτων και υποτροπής υπό AZA

MMF

[Arch Dermatol Res.](#) 2013 Mar;305(2):117-23. doi: 10.1007/s00403-012-1258-9. Epub 2012 Jul 1

Decreased blood levels of B lymphocytes and NK cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) infected with papillomavirus (HPV).

[Abud-Mendoza C¹](#), [Cuevas-Orta E](#), [Santillán-Guerrero EN](#), [Martínez-Martínez MU](#), [Hernández-Castro B](#), [Estrada-Capetillo L](#), [González-Amaro R](#), [Baranda L](#).

Author information

¹Regional Unit of Rheumatology and Osteoporosis, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, School of Medicine, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, Mexico.

45 ασθενείς με ΣΕΛ

Η θεραπεία των ασθενών με MMF μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των Β λεμφοκυττάρων και NK κυττάρων με συνέπεια αυξημένο κίνδυνο για δερματικές βλάβες από HPV

MTX

Lupus (2012) 21, 365–372

Cervical human papillomavirus infection in Mexican women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis

W Rojo-Contreras¹ et al

*Sistema de Educacio' n Media Superior, Preparatoria 17, University of Guadalajara, Guadalajara, Mexico;
2Department of Internal Medicine,*

43 ΣΕΛ- 34 PA- 146 υγιείς (cross sectional μελέτη)

Οι μεξικανές γυναίκες με ΣΕΛ ή PA έχουν συχνότερα τραχηλικές λοιμώξεις από HPV και επίσης αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών στην κυτταρολογική εξέταση

Στις HPV+ υπήρχε μεγαλύτερη συχνότητα λήψης MTX και υψηλών δόσεων AZA

ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ

- Μικρές σειρές ασθενών κυρίως σε μεταμοσχευμένους
- Μεμονωμένα περιστατικά
- Η καταστολή της λειτουργίας των T κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κινδύνου για λοίμωξη με HPV

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

[Rheumatol Int.](#) 2015 Mar;35(3):459-63. doi: 10.1007/s00296-014-3157-1. Epub 2014 Oct 2

Human papillomavirus and chlamydia trachomatis infections in rheumatoid arthritis under anti-TNF therapy: an observational study.

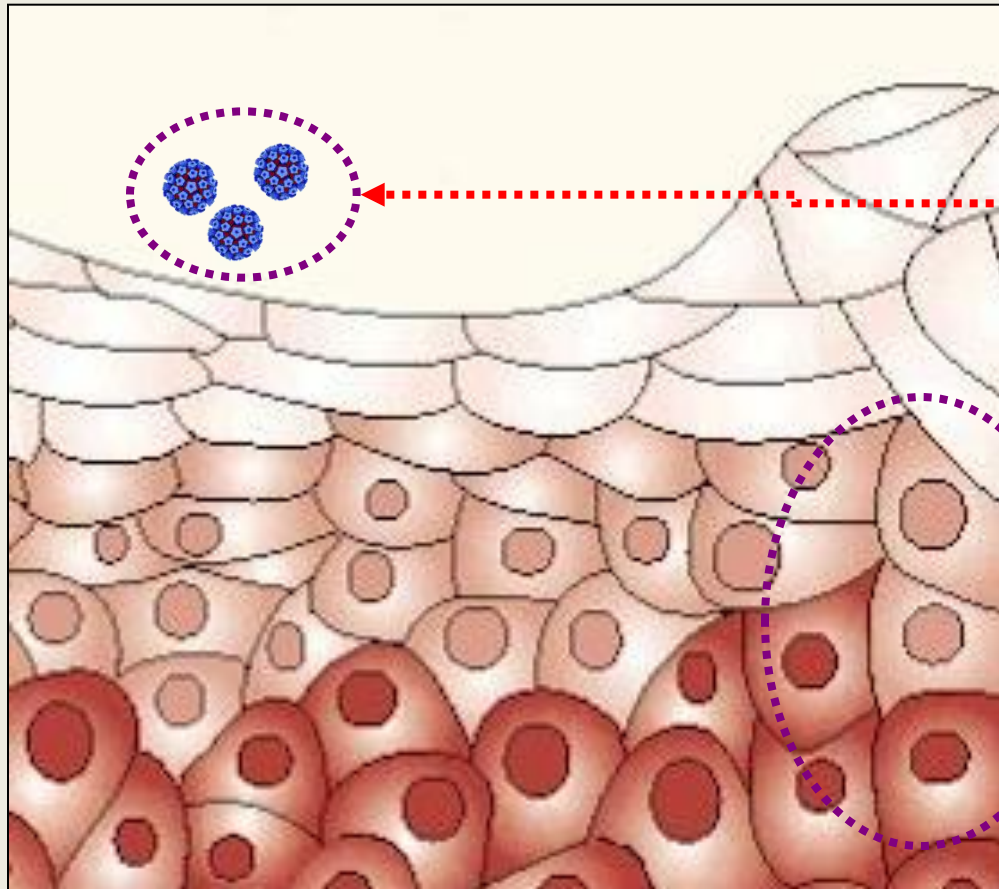
[Waisberg MG](#)¹ et al

50 ασθενείς με RA- 50 υγιείς

Μελέτη πριν την έναρξη anti-TNFα και 6 μήνες μετά

Δε βρέθηκε βραχυχρόνια αυξημένος κίνδυνος εξάρσεων ή εξέλιξης HPV λοίμωξης

HPV ΕΜΒΟΛΙΑ



Προληπτικό εμβόλιο
για την πρόληψη
μόλυνσης από HPV

- Στοχεύουν στις L1 πρωτεΐνες

Θεραπευτικά
εμβόλια για την
εγκατεστημένη
HPV μόλυνση

- Στοχεύουν στις E6 & E7 πρωτεΐνες

HPV-VLP ΕΜΒΟΛΙΑ

 **Τετραδύναμο VLP-L1 (Gardasil)**

9, 11, 16, 18

(άνδρες, γυναίκες)

 **Διδύναμο VLP-L1 (Cervarix)**

16, 18

(γυναίκες)

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- πυρετός
- τοπικός ερεθισμός στην περιοχή εφαρμογής του εμβολίου
- Θρομβοεμβολικά επεισόδια
- Συσχέτιση με εμφάνιση ΣΕΛ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οξυτενή Κονδυλώματα

- Χειρουργική αφαίρεση
- Ποδοφυλλοτοξίνη (αναστολή κυτταρικής διαίρεσης)
- Κρυοθεραπεία
- Ιμικιμόδη (τροποποιητής ανοσοποιητικής ανταπόκρισης)
- Συνεκατεχίνες (εκχύλισμα πράσινου τσαγιού)
- Laser

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ

Μέθοδος	Αποδρομή βλαβών	Υποτροπές
Ποδοφυλλοτοξίνη	40-80%	10-40%
Ιμικιμόδη	50-70%	13-20%
Συνεκατεχίνες	55-60%	6-10%
Κρυοθεραπεία	60-90%	25-40%
Laser-Διαθερμοπηξία	100%	20-30%

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΑΧΗΛΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

Διάφοροι τύποι θεραπείας βάσει σταδίου της ασθένειας

- Κρυοπηξία - καταστρέφει μικρές περιοχές με προκαρκινικές αλλοιώσεις τραχήλου της μήτρας με εφαρμογή ψύξης
- Εκτομή με ηλεκτροδιαθερμία με την αγκύλη (LEEP) - Αφαίρεση μη φυσιολογικών περιοχών του τραχήλου της μήτρας με τη χρήση λεπτού θερμαινόμενου καλωδίου
- Υστερεκτομή – Χειρουργική αφαίρεση της μήτρας με ή χωρίς άλλα όργανα
- Ακτινοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η λοίμωξη από τον ιό HPV είναι πολύ συχνή
- Ορισμένοι τύποι του ιού είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση καρκίνου τραχήλου μήτρας
- Οι γυναίκες με ρευματολογικά νοσήματα, ιδίως με ΣΕΛ, RA είναι πιο ευάλωτες στη λοίμωξη με high risk τύπους του ιού
- Πιθανό να παίζουν ρόλο και οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, χρειάζονται όμως περισσότερα δεδομένα
- Ο εμβολιασμός θα πρέπει να συστήνεται σε επιλεγμένους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα

